

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: **0 497 158 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 92100701.9

51 Int. Cl.⁵: **A61K 31/60, A61K 9/00**

22 Anmeldetag: 17.01.92

30 Priorität: 30.01.91 DE 4102629

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.08.92 Patentblatt 92/32

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **BAYER AG**

W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

72 Erfinder: **Häusler, Franz, Dr.**
Markweg 19
W-5060 Bergisch Gladbach(DE)
Erfinder: **Maasz, Joachim, Dr.**
Hüschelrath 4
W-5653 Leichlingen 1(DE)
Erfinder: **Valéri, Thomas, Dr.**
Goethestrasse 6a
W-4047 Dormagen 1(DE)

54 **Pharmazeutischer Kaugummi mit Acetylsalicylsäure.**

57 Die Erfindung betrifft stabile, pharmazeutisch nutzbare Kaugummiformulierungen, die Acetylsalicylsäure (ASS) als Wirkstoff enthalten; und ein Verfahren zu deren Herstellung.

EP 0 497 158 A1

Die Erfindung betrifft stabile, pharmazeutisch nutzbare Kaugummiformulierungen, die Acetylsalicylsäure (ASS) als Wirkstoff enthalten, und ein Verfahren zu deren Herstellung.

Acetylsalicylsäure ist ein seit langem bekannter Arzneistoff mit fiebersenkenden, entzündungshemmenden und analgetischen Eigenschaften. Über längere Zeiträume und in hohen Dosen wird Acetylsalicylsäure zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen eingesetzt. Acetylsalicylsäure wirkt hemmend auf die Thrombozytenaggregation, wobei vermutlich die Acetylierung der Thrombozyten-Cyclooxygenase eine wichtige Rolle spielt. Diese Eigenschaft der Substanz wird bei ihrem Einsatz zur Prophylaxe und Behandlung von Thrombosen und im Bereich von anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen genutzt. In dieser Indikation sind relativ geringe Dosen wirksam.

Acetylsalicylsäure wird relativ langsam resorbiert. Bei oraler Applikation wird das Blutspiegelmaximum erst nach etwa 2 Stunden erreicht. Dabei erfährt die Substanz eine metabolische Veränderung, in deren Verlauf es zur Abspaltung von Essigsäure kommt. Diese Reaktion erfolgt im ersten Schritt durch die Esterasen der Mucosa und im weiteren durch die Esterasen in Leber, Plasma und Erythrozyten. Die langsame Resorption ist wegen der damit einhergehenden hohen Metabolisierungsrate besonders in der Indikation Thrombozytenaggregationshemmung unerwünscht, da hier das unveränderte Acetylsalicylsäuremolekül die Wirkform darstellt.

Ähnlich wie andere organische Säuren wirkt Acetylsalicylsäure lokal reizend und gewebschädigend. Durch Schädigung der Magenschleimhaut kommt es bei der Anwendung nicht selten zu Mikroblutungen. Zu bedrohlichen Blutungen kann es beim Vorliegen von Ulcera im Magen-Darmbereich kommen. Dabei wächst die Gefahr einer Magenschleimhautschädigung mit der verabreichten Dosis.

Aus den obengenannten Gründen ist es sinnvoll, nach pharmazeutischen Darreichungsformen für Acetylsalicylsäure zu suchen, die einerseits eine schnelle Resorption gewährleisten und andererseits eine guten Magenverträglichkeit besitzen.

Eine Möglichkeit, die genannten Probleme zu lösen, ist die Verwendung von acetylsalicylsäurehaltigen Brausezubereitungen. Sie haben jedoch folgende Nachteile:

- Zur Einnahme benötigt man ein Glas sauberes Wasser und mindestens 2 bis 3 Minuten Zeit. Sie sind deshalb z.B. nicht für unterwegs geeignet.
- Sie haben normalerweise einen hohen Natriumgehalt.
- Ihre Herstellung und Verpackung in feuchtigkeitsdichte Packmittel muß bei besonders niedriger Luftfeuchtigkeit erfolgen und ist deshalb aufwendig und teuer.
- Brausezubereitungen sind hochpreisige Produkte.

Kaubare Massen (Kaugummi, chewing gum, bubble gum, stick gum) wurden bereits im letzten Jahrhundert beschrieben, ebenfalls sehr lange bekannt sind Kaugummis und Kautabletten mit medizinischer Anwendung. Die erste acetylsalicylsäurehaltige Kaugummiformulierung wurde 1924 in den USA auf den Markt gebracht.

Auch in der Literatur sind Kaugummiformulierungen, die Acetylsalicylsäure enthalten erwähnt. Beispielsweise beschreibt US 2 465 233 einen Kaugummi zur Behandlung von Kinetosen, der eine Kombination von Scopolaminhydrobromid und Acetylsalicylsäure enthält. EP 0 151 344 beschreibt eine Kaugummiformulierung, die sich zur Herstellung von Kaugummitabletten eignet und die pharmazeutische Wirkstoffe, ASS ist genannt, enthalten kann. In EP 0 253 040 wird ein Verfahren zur Herstellung eines Kaugummi-Bonbons dargestellt, wobei Arzneistoffe vom Typ der Acetylsalicylsäure als mögliche Inhaltsstoffe bezeichnet werden.

Alle genannten Beispiele haben den gemeinsamen gravierenden Nachteil, daß beim Kauen der Zubereitung im Mund eine Lösung mit niedrigem pH-Wert entsteht. Diese Lösung führt zur Reizung der Mundschleimhaut und zur Schädigung des Zahnschmelzes, insbesondere der letzte Punkt wird heute unter dem Gesichtspunkt der Kariesvorsorge sehr kritisch gesehen.

Eine Lösung für dieses Problem bietet FR 87/02939 an, indem hier das Lysinsalz der Acetylsalicylsäure als Wirkstoff in einer buccalen Arzneiform eingesetzt wird. Auf die dort beschriebene Weise lassen sich jedoch keine Arzneiformen herstellen, die eine hinreichende chemische Stabilität aufweisen. Die Hydrolysestabilität von Acetylsalicylsäure nimmt mit steigendem pH-Wert ab. Das Stabilitätsoptimum liegt im pH-Bereich 2 bis 3 (vgl. DAB 9, Seite 769 Kommentar). Dort wird auch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß ASS unverträglich ist mit alkalisch reagierenden Stoffen. Das bedeutet, alle Salze, einschließlich des Lysinsalzes, haben eine geringere Stabilität als die freie Säure. Da bereits die Herstellung von stabilen Zubereitungen der freien Säure mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, ist beim Einsatz von Salzen der Acetylsalicylsäure um so weniger mit einem Erfolg zu rechnen.

Wider Erwarten wurde nun gefunden, daß es durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung und den Einsatz eines speziellen Herstellungsverfahrens möglich ist, stabile, pharmazeutisch nutzbare, ASS-haltige Kaugummiformulierungen herzustellen, die alle oben genannten Nachteile beseitigen und die sich zur

Verabreichung aller gebräuchlichen Dosen von ASS eignen. Erstaunlicherweise konnten durch die erfindungsgemäße Formulierung die Vorteile der bereits bekannten buccalen Arzneiformen, nämlich die gute Schleimhaut- und Mucosaverträglichkeit der ein ASS enthaltenden Kauformulierung einerseits und die gute Stabilität der die freie Säure enthaltenden Arzneiformen andererseits, miteinander kombiniert werden, ohne die jeweiligen Nachteile in Kauf nehmen zu müssen.

Die Erfindung betrifft eine stabile, schleimhautverträgliche Kaugummi-Formulierung, die Acetylsalicylsäure als eine Komponente und eine zur Salzbildung geeignete basische Substanz als zweite Komponente in räumlich getrennter Form enthält. Während des Kauvorganges werden beide Komponenten aus der Grundmasse herausgelöst und reagieren in Form einer Säure-Base-Reaktion sofort zum jeweiligen gut löslichen Salz der Acetylsalicylsäure. Während der Lagerung der Zubereitung liegt die ASS als freie Säure vor und hat deshalb eine entsprechend hohe chemische Stabilität, während des Kauvorgangs entsteht das Salz der ASS bzw. die Lösung dieses Salzes, welche eine wesentlich verbesserte Schleimhautverträglichkeit als die freie Säure besitzt und den Zahnschmelz weniger angreift.

Die erfindungsgemäße Kaugummiformulierung hat vorzugsweise folgende Zusammensetzung:

Acetylsalicylsäure	2 - 30 Gew.-Teile
	entsprechend 30-1500 mg
Basische Puffersubstanzen	entsprechend 0,1-17 mEq*
	Pufferkapazität
Kaugummibase	15 - 50 Gew.-Teile
Weichmacher	0 - 30 Gew.-Teile
Zucker und/oder	0 - 55 Gew.-Teile
Zuckeraustauschstoffe	
Süßstoff	0 - 2 Gew.-Teile
Aromastoffe	0 - 5 Gew.-Teile
Füllstoffe	0 - 30 Gew.-Teile
ggf. weitere Komponenten wie	0 - 20 Gew.-Teile
Wachse, Emulgatoren,	
Stabilisatoren	
ggf. wasserlösliches Polymer	0 - 30 Gew.-Teile

* entsprechend USP XXII

Kaugummibasen bestehen in der Regel aus zwei Hauptkomponenten, die zum Erzielen der gewünschten Kaugummieigenschaften notwendig sind. Eine Elastomerkomponente A stellt den volumenbildenden, wasserunlöslichen Anteil dar, eine harzartige, ebenfalls wasserunlösliche Komponente B ist für die ständige Kaubarkeit des Materials verantwortlich. Sowohl die Elastomerkomponente A als auch der harzartige Zusatz B können natürlichen oder synthetischen Ursprungs sein. Ebenso ist eine Kombination von natürlichem und synthetischem Material möglich.

Als Elastomerkomponenten A kommen alle dem Fachmann bekannten Elastomere, die physiologisch verträglich sind, in Betracht. Diese können z.B. sein: Naturgummi wie Chicle, Polyvinylacetate, Isobutylen-Isoprenopolymere, Styrol-Butadienopolymere, Polyisobutylen, Guttapercha, Crown Gummi, Polyisopren, Polyethylen, natürliche Polyterpene sowie Mischungen aus diesen.

Üblicherweise verwendete Harzkomponenten B sind z.B. Arkon P, Polyvinylester geeigneten Molekulargewichts (z.B. Polyvinylacetat MG 20.000), Copolymere von Vinylestern und Vinylethern, Polyethylen-Vinylacetatcopolymere und Naturharze wie z.B. Dammar und Gajak.

Gemäß der vorliegenden Erfindung können für die Kaugummizusammensetzung als Grundlagen auch kommerziell verfügbare Kaugummibasen verwendet werden. Als basische Puffer-Komponente können Erdalkalicarbonate, vorzugsweise Calciumcarbonat, eingesetzt werden; es kann aber ebenso Calciumhydroxyd,

Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat leicht, Magnesiumcarbonat schwer oder Magnesiumoxid verwendet werden. Weitere mögliche basische Komponenten sind z.B. Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, Alkali- oder Erdalkaliphosphate und basische Aminosäuren. Die Menge der basischen Komponente wird erfindungsgemäß so gewählt, daß zusammen mit der eingesetzten Menge Acetylsalicylsäure eine Pufferkapazität zwischen 5 und 15 mEq resultiert.

Gegebenenfalls können in die Kaugummibase weitere dem Fachmann bekannte Bestandteile zum Weichmachen und Texturieren, z.B. Fette und Wachse, Emulgieren, z.B. Lecithin, Füllen z.B. Talkum, Aromatisieren und/oder zur Einstellung anderer erforderlicher Eigenschaften eingearbeitet werden. Die Kaugummis können zuckerfrei oder zuckerhaltig sein. Zur Süßung geeignete Verbindungen sind Zucker und Zuckeraustauschstoffe wie Mono- und Disaccharide, Hydrolysate von hochmolekularen Kohlehydraten und Zuckeralkohole. Diese Stoffe können auch ganz oder teilweise durch Süßstoffe wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Aspartam ersetzt werden.

Die Kaugummibase, bestehend aus den Komponenten A und B einschließlich der genannten Zuschlagstoffe, wird im weiteren als Kaugummigrundlage bezeichnet.

Die üblicherweise zwingend erforderlichen Bestandteile einer Kaugummiformulierung sind die in Wasser unlösliche, inerte Kaugummibase und der wasserlösliche Anteil, der beim Kauen durch den Speichel allmählich aus der Kaugummimatrix gelöst wird. Die Bildung einer (Salz-)Lösung von ASS im Speichel aus der erfindungsgemäßen Zubereitung im Mund ist aus folgenden Gründen erwünscht:

- Acetylsalicylsäure gelangt so nur in gelöster Form in den Magen, so daß die Ausbildung von Bereichen hoher Wirkstoffkonzentrationen im Magen vermieden wird. Dadurch wird eine optimale Magenverträglichkeit erreicht, die im Bereich einer Brausetablette liegt.
- Aus der Speichellösung können abhängig von der Verweilzeit im Mund schon bedeutende Mengen der Substanz über die Mundschleimhaut resorbiert werden. Auf diese Weise gelangt Acetylsalicylsäure schnell und unmetabolisiert in den Kreislauf und kann dort schnell und effektiv ihre Wirkung entfalten.

Das bereits genannte Problem, daß die im Mund entstehende Wirkstofflösung zu einer Schädigung der Mundschleimhaut und insbesondere der Zähne führen kann, wird erfindungsgemäß durch den Zusatz einer basischen Komponente gelöst, die den Kaugummi zu einer gepufferten Zubereitung macht. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen an extrahierten, menschlichen Zähnen zeigen, daß die durch Lösungen von Acetylsalicylsäure verursachten Schäden am Zahnschmelz durch eine geeignete Pufferung drastisch reduziert werden und in den Bereich einer Placebolösung gebracht werden können. Auch die für einige bisher bekannte Kautabletten beschriebene Gefahr, daß z.B. über Nacht in der Backettasche verbliebene Tablettenstückchen schwere Entzündungen der Mundschleimhaut verursachen können, besteht bei der neuen Kaugummiformulierung nicht, da Acetylsalicylsäure nur in gelöster und damit gut beweglicher Form aus der Kaugummimatrix austritt und gleichzeitig gepuffert ist. Lokal toxische Konzentrationen sind daher bei der erfindungsgemäßen Form nicht zu befürchten.

Um die bekannte hydrolytische Zersetzung der Acetylsalicylsäure und insbesondere ihrer Salze, die durch Wärme, Feuchtigkeit und alkalisch reagierende Stoffe wesentlich beschleunigt wird, zu verhindern, werden bei der erfindungsgemäßen Herstellung der Zubereitung folgende Maßnahmen einzeln oder kombiniert angewendet:

1. der Wassergehalt des Produktes wird möglichst niedrig gehalten,
2. die Wärmebelastung wird während der Herstellung gering gehalten und
3. die Acetylsalicylsäure wird räumlich von der basischen Komponente getrennt.

Zu 1.:

Für die erfindungsgemäße Kaugummiformulierung wird eine Kaugummigrundlage mit einem Wassergehalt von maximal 2 %, vorzugsweise bis zu 1 %, insbesondere bis zu 0,3 % (Gewichtsprozent) verwendet. Um den gewünschten niedrigen Wassergehalt zu erreichen, sollen insbesondere die Kaugummibasen, die Weichmacher und die Süßungsmittel wasserarm und wenig hygroscopisch sein.

Zu 2.:

Häufig werden bei der Herstellung von Kaugummi Temperaturen von mehr als 90 °C angewendet. Demgegenüber wird bei der erfindungsgemäßen Herstellung des beschriebenen Kaugummis eine Maximaltemperatur von 85 °C nicht überschritten. Die ideale Prozeßtemperatur für die Herstellung liegt bei 40 °C, der erfindungsgemäße bevorzugte Temperaturbereich liegt zwischen 20 und 85 °C, insbesondere zwischen 30 und 60 °C.

Zu 3.:

a) Der direkte Kontakt zwischen der Wirkstoff-Komponente ASS und der basischen Komponente in der Formulierung wird dadurch verhindert, daß die beiden Komponenten unabhängig voneinander einzeln in eine relativ große Menge Kaugummigrundlage eingearbeitet werden, so daß der größte Teil der Säure-Partikel einzeln in der Matrix eingebettet ist und durch die Kaugummibase oder die anderen Zuschlagstoffe von seinen benachbarten basischen Partikeln getrennt ist und vice versa. Durch den erfindungsgemäß geringen Wassergehalt der Grundlage ist mit Lösungsvorgängen und einer Diffusion über die flüssige Phase nicht zu rechnen.

b) Falls es, z.B. bei hohen Konzentrationen an Acetylsalicylsäure und basischer Puffersubstanz nötig ist, eine vollständigere räumliche Trennung der beiden Komponenten zu realisieren, ist es eine bevorzugte Ausführungsform, einen der beiden Stoffe oder auch beide Stoffe zusätzlich mit einer schützenden Trennschicht zu überziehen. Die Trennschicht besteht z.B. aus einem wasserlöslichen Polymerfilm, der auf den zu schützenden Stoff aufgebracht wird. Besonders bevorzugt wird als wasserlösliches Polymer Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) verwendet, es können aber auch andere Cellulosederivate oder wasserlösliche Polymere wie Stärkederivate, Polyacrylate, Alginate usw. verwendet werden. Das Polymer wird in einer Gewichts-Menge von 1 bis 100 % des Kerngewichtes der zu überziehenden Substanz wie ASS oder Base verwendet. Vorzugsweise beträgt das Überzugsgewicht zwischen 5 und 30 % des Kerngewichtes, wobei die besonders bevorzugte Auftragemenge von der Korngröße der Kernpartikel abhängt.

Das bevorzugte Verfahren zum Aufbringen der schützenden Trennschicht ist das Aufsprühen des Polymers aus wässriger Lösung auf das zu überziehende Material.

Bevorzugt wird die basische Komponente mit dem wasserlöslichen Polymer überzogen oder granuliert, da auf diese Weise das Risiko vermieden wird, daß Acetylsalicylsäure während des Überzugsprozesses hydrolytisch zersetzt wird.

c) Eine weitere Möglichkeit der räumlichen Trennung beider Komponenten besteht darin, zunächst die basische Komponente in die eine Hälfte der Kaugummibase einzuarbeiten. Anschließend erfolgt die ASS-Einarbeitung in die zweite Hälfte der entsprechenden Kaugummibase. Ein Kontakt zwischen beiden Verbindungen wird bei diesem Herstellverfahren weitgehend vermieden, da lediglich bei der anschließenden gemeinsamen Abmischung und Formgebung der beiden "Vorbatches" eine reduzierte Kontaktmöglichkeit besteht. Auch in diesen Mischungen liegt der größte Teil der Pulverpartikel isoliert eingebettet in der Kaumasse vor. Somit stellt dieses mit a) vergleichbare Verfahren aufgrund der geänderten Mischweise eine weitere Verbesserung dar.

d) Eine deutlich verbesserte räumliche Trennung kann auch dadurch erreicht werden, daß die unter c) beschriebenen "Vorbatches" in einem abschließenden Formgebungsvorgang zusammengebracht werden, ohne daß hierbei eine direkte Vermischung der Massen erfolgt. Hierfür geeignete Verfahren sind u.a. die Coextrusion über Mehrschichtwerkzeuge (Adapter- und bes. Düsen-Coextrusion zu Mehrschichtfolien/Platten) sowie z.B. Kalanderverfahren zur Herstellung von Mehrschichtsystemen. Zum Einsatz können hierzu alle in der Kautschuk- bzw. Lebensmittelindustrie geeigneten Geräte kommen.

Der besondere Vorteil eines solchen Herstellverfahrens liegt darin, daß die unter a) beschriebenen Basismassen, von denen die eine die basische Komponente und die andere das ASS enthält, lediglich über die "Grenzflächen" der Coextrudate bzw. Folien in Kontakt treten. Dieses Verfahren bietet sich daher besonders für Formulierungen mit hoher Wirkstoffkonzentration an, da ein Vermischen der Basismassen während der Herstellung ausgeschlossen ist. Somit liegt jedes einzelne Partikel isoliert in der Matrix vor, was eine hohe Lagerstabilität gewährleistet.

e) Eine weitere Möglichkeit der räumlichen Trennung beider Einzelkomponenten besteht darin, den unter c) beschriebenen Vorgang des getrennten Einmischens beider Komponenten in eine Basiskaumasse derart zu modifizieren, daß zunächst die eine Komponente in der üblichen Weise in die Kaugummibase eingearbeitet wird. Die zweite Komponente wird danach in eine mit der Kaugummibase nur teilverträgliche, physiologisch unbedenkliche Polymermasse eingearbeitet. Anschließend gemeinsame Kompoundierung beider Grundmassen auf üblichen Mischaggregaten wie z.B. Kneten, Walzen oder Extruder führt aufgrund der vorhandenen Teilverträglichkeiten beider Polymersysteme zu allgemein bekannten morphologischen Strukturen. In diesen liegt z.B. eine Komponente dispers verteilt in der anderen vor. Eine solche Struktur ist im Prinzip mit der unter d) beschriebenen verwandt, da auch hier lediglich ein Kontakt über "Grenzflächen" (Matrix und disperse Teile) möglich ist. Diese Strukturen bieten jedoch den Vorteil, daß hier bereits eine enge räumliche Nähe beider Komponenten über den gesamten homogen gemischten Blend besteht, ohne daß es zu einem Kontakt beider Komponenten kommen könnte. Somit kann die gewünschte Salzbildung bei einem anschließenden Kautvorgang sehr viel schneller stattfinden.

Die Kaugummimassen werden erhalten, indem man die Kaugummibase, gegebenenfalls die weiteren Zuschlagstoffe, die Acetylsalicylsäure und die (gegebenenfalls umhüllte) basische Komponente in einem Mischaggregat in Kontakt bringt. Besonders bevorzugt werden Feststoffpartikel mit einer Korngröße von weniger als 50 µm. Höhere Korngrößen lassen sich zwar problemlos einarbeiten, es ist aber mit einem

veränderten Kaugefühl zu rechnen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Kaugummimassen kann nach verschiedenen Verfahren erfolgen. Es kann diskontinuierlich oder kontinuierlich gearbeitet werden. Übliche Verfahren sind z.B. die Herstellung auf Mischwalzen, Knetern und Extrudern. Allgemein geeignet zur Herstellung der erfindungsgemäßen Kaugummimassen sind alle üblichen Geräte und Methoden zur Herstellung von Kaugummi. Die Verarbeitung der Kaugummimassen zu Streifen, Tabletten oder Kugeln und deren Verpackung erfolgt ebenfalls nach üblichen Methoden und ist auf jeder bekannten, zur Kaugummiformung und Verpackung geeigneten Maschine möglich.

Die erfindungsgemäßen Kaugummimassen werden bevorzugt hergestellt, indem man die Kaugummibase auf einer beheizbaren Walze in einen Temperaturbereich von 20 - 85 °C für einige Minuten mit einer Walzengeschwindigkeit von ca. 10 - 40 Upm walzt, anschließend Acetylsalicylsäure, Geschmacksstoffe, Weichmacher und gegebenenfalls sonstige Hilfsstoffe zugibt und gegebenenfalls anschließend basische Puffersubstanz direkt zugibt oder in einem separaten Verfahrensschritt die basische Puffersubstanz in einen Anteil Kaugummibase auf einer entsprechend beheizten Walze einarbeitet, wobei die Compoundierzeit jeweils zwischen 3 und 15 Minuten liegt, die Kaugummimasse anschließend von der Walze abzieht und nach Abkühlen auf Raumtemperatur in üblicher Weise zu fertigen Kaugummiformulierungen weiterverarbeitet.

Die Walzentemperatur soll zu keinem Zeitpunkt 85 °C, vorzugsweise 60 °C, überschreiten. Falls erforderlich, wird bei Auftreten von zu starker Friktionswärme Walzentemperatur durch Kühlung herabgesetzt.

Die so hergestellten erfindungsgemäßen Kaugummiformulierungen bieten den Vorteil einer schnellen Resorption der bereits im Mund gelöst vorliegenden Acetylsalicylsäure, den Vorteil einer guten Verträglichkeit im Mund und im Magen durch Salzbildung und Pufferung der entstehenden Lösung während des Kauvorganges, den Vorteil einer hohen Bioverfügbarkeit durch geringe Metabolisierung bei buccaler Absorption und den Vorteil einer hohen Lagerstabilität, da die Acetylsalicylsäure während der Lagerung als freie Säure vorliegt. Die Nachteile der bisher bekannten ASS-haltigen Arzneiformen, die jeweils nur einen oder maximal zwei der genannten Vorteile bieten, werden durch die erfindungsgemäße Formulierung vermieden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1 (Variante 3a)

Cafosa Gum Base TAB-3-T	32 g
Zucker	44 g
Cafosa Plasticiser 1001-01	3 g
Optamint Pfefferminz (H&R)	4,2 g
Citronensäure	0,8 g
ASS	10 g
Calciumcarbonat	6 g

32 g einer Kaugummibase (Cafosa Gum Base TAB-3-T) werden auf eine 50 °C warme Walze aufgebracht und für 3 Min. gewalzt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 44 g Zucker. Nach ca. 3 Min. erhält man eine homogene Masse, in die die übrigen Komponenten einzeln nacheinander eingearbeitet werden. Zunächst werden der Pfefferminzgeschmacksstoff (4,2 g) und die Citronensäure (0,8 g) hinzugegeben. Danach erfolgt die Einarbeitung von 3 g Cafosa Plasticiser 1001-01, 6 g basischer Puffersubstanz (Calciumcarbonat) und 10 g ASS. Nach einer Walzenzeit von insgesamt 10,5 Min. wird die Kaugummimasse von der Walze abgezogen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur kann das fertige Material zu jeder gewünschten Form weiterverarbeitet werden.

Beispiel 2 (Variante 3b)

EP 0 497 158 A1

Cafosa Gum Base Dorada Plus-T	32 g
Sorbitolpulver	22,8 g
Xylitolpulver	5 g
Optamint Pfefferminz (H&R)	4,5 g
Cafosa Plasticiser 1001-01	2 g
Aspartame	0,5 g
ASS	20 g
Calciumcarbonat	12 g
HPMC	1,2 g

32 g Gum Base Dorada Plus-T werden auf eine 60 °C heiße Walze gebracht und 3 Min. gewalzt. Zu dieser Kaugummigrundlage werden anschließend 22,8 g Sorbitol- und 5 g Xylitolpulver hinzugegeben. Nach einer weiteren Walzzeit von 3 Min. werden 4,5 g Optamint Pfefferminzgeschmacksstoff, 0,5 g Aspartame und 2 g Cafosa Plasticiser hinzugegeben. Abschließend erfolgt die Einarbeitung von 20 g ASS und 13,2 g Calciumcarbonat/HPMC. Hierzu wurden 12 g Calciumcarbonat zwecks vollständiger räumlicher Trennung von der Acetylsalicylsäure in einem vorgelagerten Arbeitsgang durch Aufsprühen einer Trennschicht von 1,2 g HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose) behandelt.

Beispiel 3

Cafosa Gum Base TAB-3-T	30 g
Sorbitpulver	19,5 g
Na-Cyclamat/ Saccharin Na	0,5 g
Ascorbinsäure	1 g
ASS	30 g
Calciumcarbonat	18 g
HPMC	1 g

Die Herstellung dieser Kaugummizusammensetzung erfolgt analog Beispiel 2.

Beispiel 4 (Variante 3c)

Cafosa Gum Base Dorada Plus-T	30 g
Zucker	15 g
Sorbitpulver	29 g
Ascorbinsäure	1 g
ASS	15 g
Calciumcarbonat	10 g

Zur Herstellung dieser Kaugummimasse werden 30 g Cafosa Gum Base Dorada Plus-T auf einer Laborwalze bei 45 °C für 3 Min. gewalzt. Danach erfolgt die Zugabe von 15 g Zucker, 29 g Sorbitpulver und 1 g Ascorbinsäure. Es wird weitere 4 Min. bis zur Erhaltung eines homogenen Materials gewalzt. Anschließend wird die Kaugummimasse in zwei Hälften geteilt (Vorbatch 1 und 2). In die eine Hälfte (Vorbatch 1) werden während einer Walzzeit von 2,5 Min. 15 g ASS eingearbeitet, in die andere Hälfte (Vorbatch 2) 10 g Calciumcarbonat als basische Puffersubstanz. Hierdurch wird erreicht, daß in diesen Mischungen der größte Teil der ASS- und Basen-Partikel isoliert eingebettet in der Kaugummimasse vorliegt. An die Herstellung der Vorbatches 1 und 2 schließt sich ein sehr kurzer gemeinsamer Mischvorgang und die nachfolgende Formgebung an.

Beispiel 5 (Variante 3d)

Cafosa Gum Base TAB-3-T	28 g
Sorbitpulver	39,5 g
Na-Cyclamat	0,5 g
ASS	20 g
Calciumcarbonat	12 g

Gemäß Beispiel 4 werden zunächst zwei Vortatche hergestellt, von denen der eine der Rezeptur entsprechende Gesamtmenge ASS und der andere Vortatch die der Rezeptur entsprechende Gesamtmenge Calciumcarbonat enthält. Die beiden Vortatche werden einem Aggregat zur Herstellung von Mehrschichtensystemen zugeführt und derart zusammengebracht, daß hierbei keine direkt Vermischung der Massen erfolgt. Hierfür werden die Vortatche zwei getrennten Einfüllvorrichtungen eines Coextruders zugeführt und anschließend bei einer Düsentemperatur von max. 85 ° C zu Strängen coextrudiert.

Beispiel 6

Kaugummibase 1	13 g
Kaugummibase 2	14 g
Cafosa Plasticiser 1001-01	3 g
Zucker	15 g
Sorbitpulver	29 g
Ascorbinsäure	1 g
ASS	15 g
Calciumcarbonat	10 g

Zur Herstellung dieser Kaugummimasse werden zwei verschiedene Kaugummibasen eingesetzt, die miteinander lediglich teilverträglich sind. Es sind hierzu prinzipiell alle zur Kaugummi-Basenherstellung geeigneten Polymere einsetzbar (vgl. S. 7), die über eine gegenseitige Teilverträglichkeit verfügen.

Zur Herstellung dieser erfindungsgemäßen Kaugummimasse wurden 13 g einer Kaugummibase 1, die Naturkautschuk enthält, bei 85 ° C auf einer Laborwalze für 3 Min. gewalzt. Danach erfolgt die Zugabe von 7,5 g Zucker, 14,5 g Sorbitpulver, 1,5 g Cafosa Plasticiser, 15 g ASS und 1 g Ascorbinsäure. Es wird weitere 4 Min. bis zum Erhalt eines homogenen Materials gewalzt (Vortatch 1). Anschließend wird nach der selben Vorgehensweise ein weiterer Vortatch hergestellt, der aus 14 g der Styrobutadiencopolymer-haltigen Kaugummibase 2, 7,5 Zucker, 14,5 Sorbitpulver, 1,5 g Cafosa Plasticiser und 10 g Calciumcarbonat besteht (Vortatch 2). Abschließende gemeinsame Compoundierung beider Vortatche in einem Mischknetzer führt aufgrund vorhandener Teilverträglichkeiten beider Kaugummibasen zu allgemein bekannten morphologischen Strukturen, in denen die eine Kaugummibase dispers verteilt in der anderen vorliegt.

Patentansprüche

1. Stabile, schleimhautverträgliche Kaugummi-Formulierung die Acetylsalicylsäure als eine Komponente und eine zur Salzbildung geeignete basische Substanz als zweite Komponente in räumlich getrennter Form enthält, wobei die beiden Komponenten während des Kauvorganges aus der Kaugummimasse herauslösbar sind und gutlösliche Salze der Acetylsalicylsäure bilden.
2. Kaugummi-Formulierung gemäß Anspruch 1, mit folgender Zusammensetzung:

5	Acetylsalicylsäure	2 - 30 Gew.-Teile
		entsprechend 30 - 1500 mg
	Basische Puffersubstanzen	entsprechend 0,1-17 mEq Pufferkapazität
10	Kaugummibase	15 - 50 Gew.-Teile
	Weichmacher	0 - 30 Gew.-Teile
	Zucker und/oder	0 - 55 Gew.-Teile
	Zuckeraustauschstoffe	
15	Süßstoff	0 - 2 Gew.-Teile
	Aromastoffe	0 - 5 Gew.-Teile
	Füllstoffe	0 - 30 Gew.-Teile
20	ggf. weitere Komponenten wie	0 - 20 Gew.-Teile
	Wachse, Emulgatoren,	
	Stabilisatoren	
25	ggf. wasserlösliches Polymer	0 - 30 Gew.-Teile.

3. Kaugummi-Formulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend eine Kaugummigrundlage mit einem Wassergehalt von max. 2 Gew.-%.

4. Kaugummi-Formulierung gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die räumliche Trennung zwischen ASS und der basischen Puffersubstanz durch eine oder mehrere der folgenden Maßnahmen gewährleistet ist:

a) beide Komponenten sind unabhängig voneinander einzeln in die Kaugummigrundlage eingearbeitet,

b) eine oder beide Komponenten sind durch eine schützende Trennschicht aus einem wasserlöslichen Polymerfilm überzogen,

c) die beiden Komponenten sind jeweils unabhängig voneinander in einen adäquaten Teil der Kaugummimasse eingearbeitet und diese "Vorbatches" werden erst vor der Ausformung gemischt oder über Mehrfachwerkzeuge coextrudiert,

d) die beiden Komponenten sind jeweils unabhängig voneinander in verschiedene Kaugummibasen bzw. Polymermassen eingearbeitet, die untereinander lediglich teilverträglich sind, wodurch bei der gemeinsamen Kompoundierung und Ausformung beider Grundmassen ein zweiphasiges System entsteht.

5. Verfahren zur Herstellung von Kaugummi-Formulierungen gemäß Ansprüchen 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß man nach üblichen Methoden die Acetylsalicylsäure, die Kaugummibase und die Hilfs- und Zusatzstoffe und die gegebenenfalls umhüllte und/oder in eine gegebenenfalls teilverträgliche Kaugummibase umgearbeitete basische Komponente in einem Mischaggregat, wie Walzen, Knetern und Extrudern kontinuierlich oder diskontinuierlich bei Temperaturen zwischen 20 und 85°C in eine geeignete Applikationsform überführt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 10 0701

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Y	US-A-4 937 076 (LAPIDUS H.) * Spalte 3, Zeile 11 - Zeile 16 * * Spalte 3, Zeile 42 - Spalte 4, Zeile 15 * * Spalte 4, Zeile 56 - Zeile 67 * * Spalte 5; Beispiel 2 * * Anspruch 1 *	1-5	A61K31/60 A61K9/00
Y,D	WO-A-8 806 449 (CORBIERE J.) * Seite 1, Absatz 1 2 * * Seite 2, Absatz 2 * * Seite 3, Absatz 2 * * Seite 5 - Seite 6; Beispiel III *	1-4	
Y	BE-A-893 729 (BRISTOL-MYERS COMPANY) * Seite 2, Absatz 4 - Seite 3, Absatz 2 * * Seite 22; Beispiel 11 *	4	
Y	EP-A-0 151 344 (WARNER LAMBERT COMPANY) * Seite 17, Zeile 27 - Zeile 35 * * Seite 18 - Seite 19; Beispiel 1 *	5	
Y	EP-A-0 236 271 (WARNER LAMBERT COMPANY) * Seite 3, Zeile 3 - Zeile 8 * * Seite 5, Zeile 26 - Zeile 38 *	5	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5) A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenamt DEN HAAG	Abschließdatum der Recherche 08 APRIL 1992	Prüfer BOULOIS D.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument